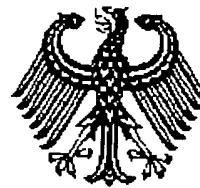


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 50 080.0

**Anmeldetag:** 25. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
Ingelheim/DE  
vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG,

**Bezeichnung:** Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu de-  
ren Herstellung sowie deren Verwendung als Arz-  
neimittel

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

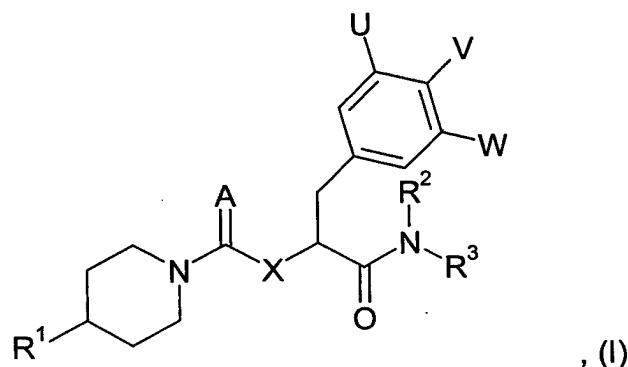
München, den 19. August 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Hintermeier".

Hintermeier

Ausgewählte CGRP-Antagonist n, V erfahren zu d ren Herst llung  
sowi d r n V rwendung als Arzn imittel

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



10 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer  
15 Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

20 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

25 U eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Difluor- oder Trifluormethylgruppe,

- 5 R<sup>1</sup> einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiazia- oder S,S-Dioxido-thiadiazia-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

- 10 10 eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

- 15 15 an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

- 20 20 wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder N-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

- 30 30 wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich

durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-,  
Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluor-  
methyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkyl-  
amino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-,  
5 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrro-  
lidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-,  
(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-,  
Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-,  
Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder  
10 trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden  
sein können,

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom,

15 eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine  
Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkyl-  
amino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-  
amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-,  
Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder  
20 4-( $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

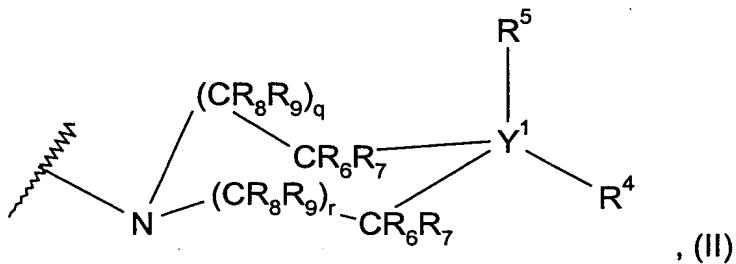
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen  
25 zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  
Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-,  
Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-,  
Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder  
30 Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die  
Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder  
Pyridinylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridyrlring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

5

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



10

in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

15

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y<sup>1</sup> das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

20

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Dialkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylamino-carbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonyl-aminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Carboxyalkylgruppe,

25

oder auch, wenn Y<sup>1</sup> nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

30

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom-

- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluor-methoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonyl-gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 5
- eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,
- 10
- wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,
- 15
- in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylen-gruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,
- 20
- die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C<sub>1-7</sub>-Alkylgruppe, einfach durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkyl-aminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacyclo-alkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,
- 25
- wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und
- 30

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-  
Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-,  
Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  
Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbo-  
nylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-,  
Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Carboxy)-  
alcanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluor-  
methylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubsti-  
tuiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein  
können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine  
15 Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-,  
1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-  
azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

20 eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y<sup>1</sup>  
ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y<sup>1</sup> kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

25 R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> und Y<sup>1</sup> einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in  
dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein  
kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R<sup>4</sup> gebundenes Wasser-  
stoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

30 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,  
eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder auch, wenn Y<sup>1</sup> kein Stickstoffatom darstellt, das Fluor-  
atom und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der 5 anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen 10 genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können,

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- 15 oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

eine im Phenilkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyl-oxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

30 beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methyl-propoxy-carbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

5 Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen  
der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt  
10 definiert sind und

R<sup>1</sup> einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-  
oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

15 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoff-  
atom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

20 an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-,  
Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe  
substituiert sein können und

25 eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten  
Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-  
Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe  
substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-,  
30 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die  
benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst  
zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-,  
Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkyl-  
amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-

gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten

- 5 Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

10 Eine bevorzugte zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den  
Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

15 R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

20 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten und

25 zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 30 1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-,

5        Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-  
Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein  
können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste  
vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlen-  
stoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend  
10 erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor-  
oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und  
die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15      Eine besonders bevorzugte zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung  
besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

20      R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-  
1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-  
triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-  
1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-  
1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-  
2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-  
25     1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-  
3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-  
1-yl-gruppe bedeutet,

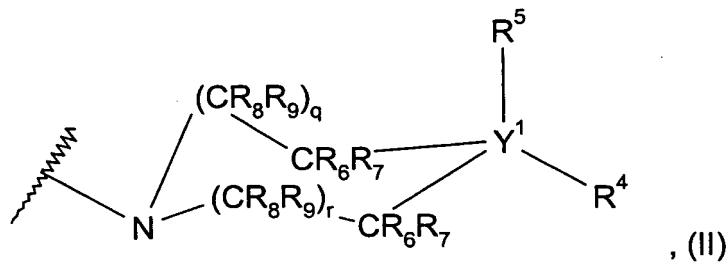
30      wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlen-  
stoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste  
zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen  
mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein

können.

Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

- 5           A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und
- 10          R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder
- 15          eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-, carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,
- 20          wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 25          R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,
- 30          wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder
- R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

- 5      Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

10     q und r die Zahlen 1 oder 2,

15     R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppe, eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können, eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

20     wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

25     in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann, die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

30     R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

5 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

10 wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und  
15 die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten.

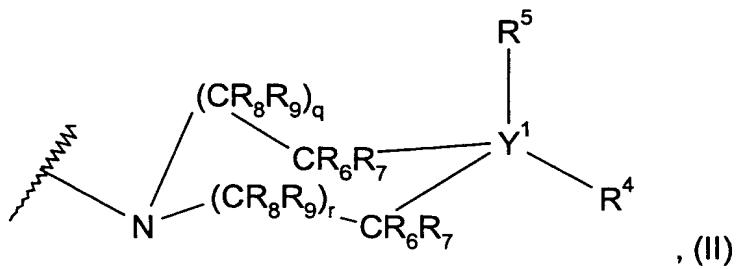
Eine bevorzugte dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den  
20 Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

25 R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

30 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

5       $Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das  
Stickstoffatom,

    ?      q und r die Zahl 1,

10      $R^4$  das Wasserstoffatom,

    ?      eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

15     eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-,  
1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopro-  
pylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-pipera-  
zin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-  
1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

20      $R^5$  ein Wasserstoffatom oder, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies  
Elektronenpaar,

    ?       $R^6$  und  $R^7$  jeweils ein Wasserstoffatom und

25      $R^8$  und  $R^9$  jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

    ?      wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste  
vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlen-  
30     stoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend

erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 bedeuten,

wobei bei allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils denjenigen Verbindungen, in denen

10 (i) A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

15 U eine unverzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

20 W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

eine herausragende Bedeutung zukommt,

25 den Verbindungen, in denen

(ii) A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

30

U eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

5

eine besonders herausragende Bedeutung zukommt und

den Verbindungen, in denen

10 (iii) A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe,

15

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

20

eine ganz besonders herausragende Bedeutung zukommt.

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

25

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

30 U eine unverzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

5 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

10 zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit 15 einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder 25 Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine 30 Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

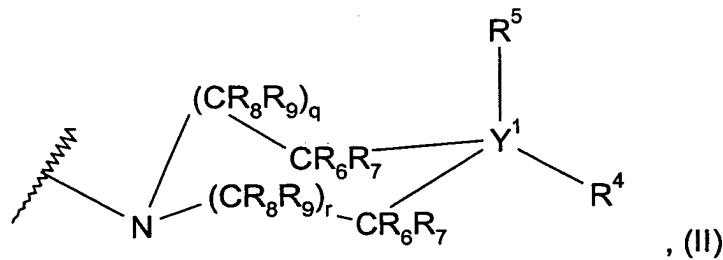
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen

zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  
Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-,  
Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
5 amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich  
oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

10 wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in  
R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden  
sein kann oder

15 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der  
allgemeinen Formel



26 in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das  
Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

25 R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,  
eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor-  
oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein  
5 Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht  
direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylen-  
gruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

10 die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder  
C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-  
oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

15 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

20 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom  
oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom  
oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

25 wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten  
Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7  
Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die  
vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch  
30 Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder  
trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine bevorzugte vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den  
Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

5

U eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein können,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

10

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-

15 triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-

1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-

2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-

20 3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

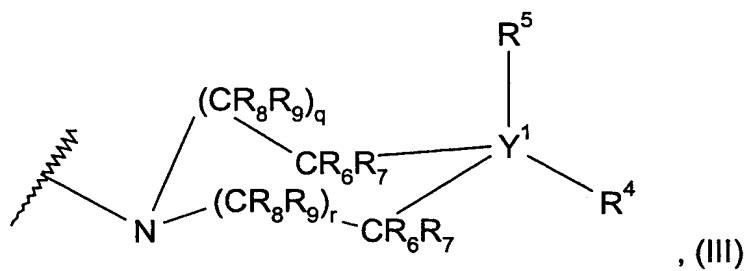
R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

30

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der

allgemeinen Formel



5 in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

10 q und r die Zahl 1,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom,

15 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

20 eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

25 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

30 wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste

vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und  
5 die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende genannt:

- 10 (1) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,  
  
15 (2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,  
  
(3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,  
  
20 (4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,  
  
25 (5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,  
  
(6) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,  
  
30 (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxoethyl]-amid,

(8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

5 (9) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

10 (10) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

15 (11) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

20 (12) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

25 (13) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

30 (14) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(15) (S)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(16) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

1,4-dion,

- (17) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

5

- (18) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

10

- (19) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

{

- (20) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

15

- (21) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

20

- (22) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

25

- (23) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

30

- (24) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(25) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

5 (26) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

10 (27) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

15 (28) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

20 (29) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(30) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

25 (31) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

30 (32) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion,

(33) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (34) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

5

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

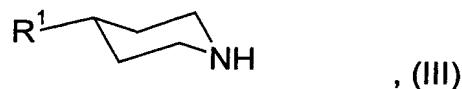
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der

10 erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

- (a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die NH-Gruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

15

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



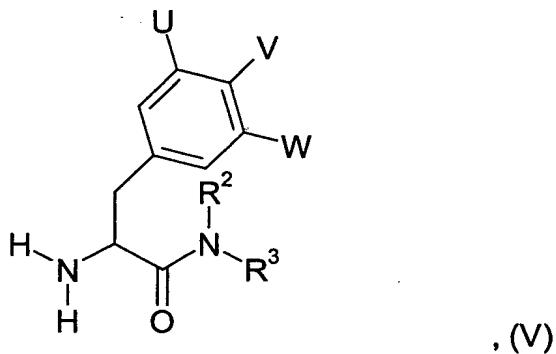
- 20 in der R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



- 25 in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die Phenoxy-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe bedeutet,

und mit primären Aminen der allgemeinen Formel

30



in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre  
5 aliphatische Aminofunktion enthalten.

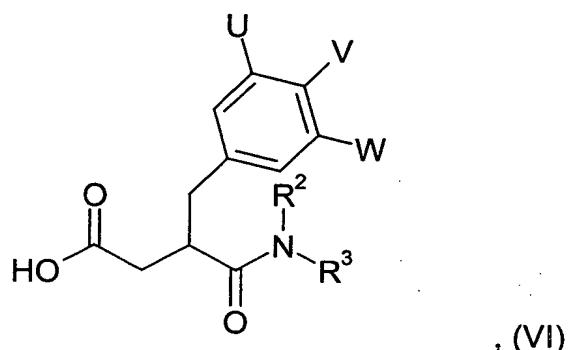
- Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (III) oder (V) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivates  
10 der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (III) oder (V) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären  
15 Base, beispielsweise von Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid,  
20 N-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30°C und +25°C, bevorzugt -5°C und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels,  
25 bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S. 1937-1938

(1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983)).

- 5 (b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

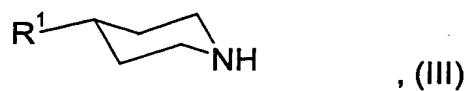
Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

10



in der U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

15



in der R<sup>1</sup> die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

- 20 Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOEt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-
- 25

1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA),

5 N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen –30°C und +30°C, bevorzugt –20°C und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlen-

10 säureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei

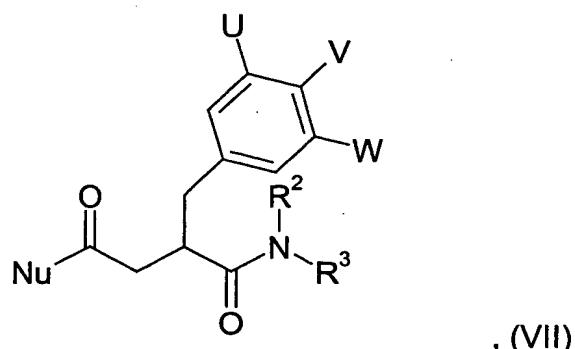
15 Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0°C und +25°C.

20

(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

25

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



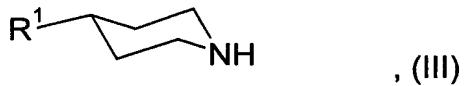
in der U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom,

5 eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte

10 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminoxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidoyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

15

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



20 in der R<sup>1</sup> wie eingangs erwähnt definiert ist.

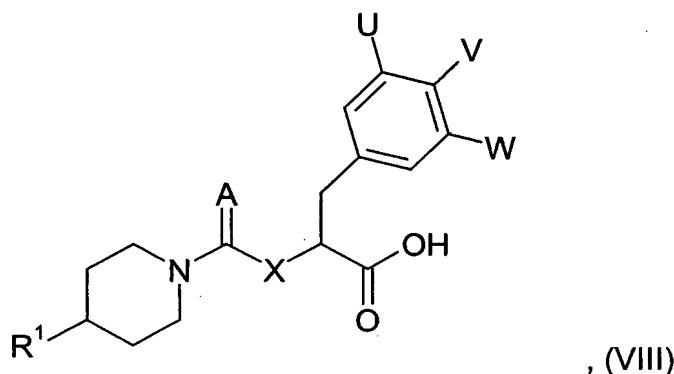
Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Timethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in

Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

- 5 (d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

10



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass sie keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre 15 aliphatische Aminofunktion enthalten.

- Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexa-fluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder

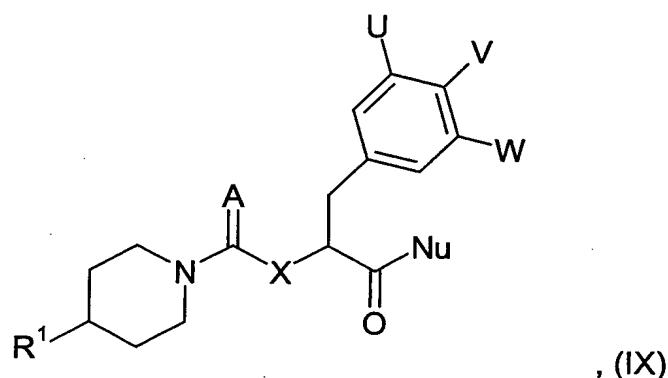
Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

- 5 Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J.  
10 Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäure-isobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin,  
das gemischte Anhydrid aus der zu kupplenden Carbonsäure der allgemeinen Formel  
(VIII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses  
15 gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel  
 $\text{HNR}^2\text{R}^3$  erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten  
Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20°C und +25°C, bevorzugt zwischen  
0°C und +25°C.

- 20 (e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der  $\text{R}^1$  wie  
eingangs erwähnt definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder  
sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine

Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine  $1H$ -Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte  $1H$ -Pyrazol-1-yl-, eine  $1H$ -1,2,4-Triazol-1-yl-,  $1H$ -1,2,3-Triazol-1-yl-,  $1H$ -1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminoxy-, 2( $1H$ )-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyoxy-,  $1H$ -Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$ , in der  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen  $-50^\circ\text{C}$  und  $+120^\circ\text{C}$ , bevorzugt  $-10^\circ\text{C}$  und  $+30^\circ\text{C}$ , und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare

aufreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten. Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

- Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) erhält man, soweit sie nicht literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) lassen sich nach dem
- 5 Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  herstellen. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  mit 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-
- 10 3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (David A. Evans, Lester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin und Jason S. Tedrow, J. Org. Chem. 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuko Uchida und Hidenori
- 15 Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VIII) können nach den in der WO 98/11128 angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden.
- 20 Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure,
- 25 Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.
- Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen,

- 5 wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

- 15 Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

20

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

- 25 A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen
- 

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 30 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die

Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das

5 Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-

10 Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM <sup>125</sup>I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters

15 beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer 20 computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC<sub>50</sub>-Werte ≤ 10000 nM.

25 B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden 30 Konzentrationen (10<sup>-11</sup> bis 10<sup>-6</sup> M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in

flüssigem Stickstoff eingefroren und bei –20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA<sub>2</sub>-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10<sup>–12</sup> bis 10<sup>–5</sup> M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen  
10 Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten  
und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw.  
Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen  
auch die folgenden Erkrankungen positiv:

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen,  
15 Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der  
Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnen-  
brand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis),  
neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen,  
allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäß-  
20 erweiterung und dadurch bedingter verringelter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B.  
Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine  
lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß  
verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter  
25 Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden  
Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflußt, wobei sich dieser  
Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt  
30 zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg  
Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler  
oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg  
Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstition erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen 5 Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, 10 transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, 15 Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder 20 Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen-glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie 25 Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Acclofenac, Acemetacin, Acetyl-salicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiram, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

10 Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Tritium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und  
20 ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

## Experimenteller Teil

25 Für hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-, <sup>1</sup>H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R<sub>f</sub>-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R<sub>f</sub>-Werte wurden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> (E.  
30 Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma Millipore (MATREX™, 35-70my) verwendet. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob

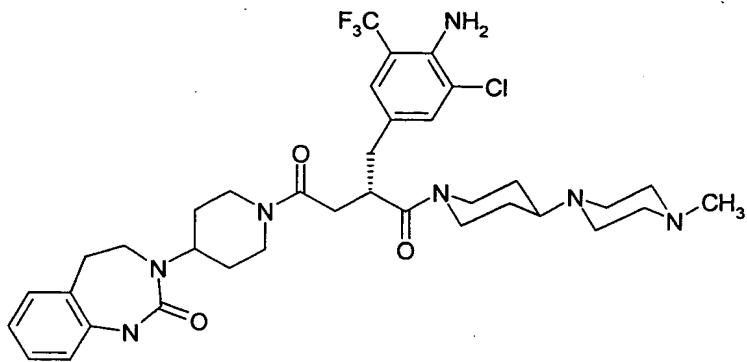
partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

5	abs.	absolutiert
	Boc	<i>tert</i> .-Butoxycarbonyl
	CDI	<i>N,N</i> -Carbonyldiimidazol
	CDT:	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
10	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
	ges.	gesättigt
	halbkonz.	halbkonzentriert
	HCl	Salzsäure
15	HOAc	Essigsäure
	HOBT:	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
	i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
	KOH	Kaliumhydroxid
	konz.	konzentriert
20	MeOH	Methanol
	MTBE	Methyl- <i>tert</i> .-butylether
	NaCl	Natriumchlorid
	NaOH	Natriumhydroxid
	org.	organisch
25	RT	Raumtemperatur
	TBTU:	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran

30 Beispiel 1

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



1a) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol

5 Zu einer Lösung von 93.4 g (0,39 mol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzoësäure (beschrieben in *Arzneim.-Forsch.* 1984, 34(11A), 1612-1624) in 1 L THF wurden 69.56 g (0.43 mol) CDI zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei RT unter Stickstoffatmosphäre vorsichtig 10 und unter Kühlung zu einer Lösung von 51.4 g (1.36 mol) NaBH<sub>4</sub> in 450 mL Wasser gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei RT gerührt, mit 500 mL Wasser und 300 mL halbkonz. HCl versetzt, eine weitere Stunde gerührt und dann mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeengt. Das verbleibende Öl wurde mit 500 mL Petrolether versetzt und 15 unter Eiskühlung gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 29.7 g des gewünschten Produktes.  
Die Mutterlauge wurde nochmals eingeengt, mit Petrolether versetzt und gekühlt. Der erhaltene Niederschlag wurde wiederum mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Man erhielt weitere 21.8 g des gewünschten Produktes.

20

Ausbeute: 51.5 g (59% der Theorie) eines weißen Feststoffs

R<sub>f</sub> = 0.73 (Fliessmittel: Petrolether/EtOAc = 1/1)

1b) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd

25

Eine Mischung aus 17.0 g (75.4 mmol) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol, 100 g (1.15 mol) Mangandioxid und 300 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die Lösung i. vac. eingeengt. Man

erhielt das gewünschte Produkt als weißen Feststoff.

Ausbeute: 16.0 g (95% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 224/226$  (Cl)

5

1c) [2-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethyl-ester

Eine Lösung von 168.0 g (0.56 mol) (R)-4-Benzyl-3-(2-brom-acetyl)-oxazolidin-2-on und 188.6 mL (1.1 mol) Triethylphosphit wurde 1.5 Stunden bei 60°C gerührt, wobei das entstehende Ethylbromid abdestilliert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingedampft und der verbleibende Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelb-braunen Öles.

Ausbeute: 130 g (65 % der Theorie)

15 ESI-MS:  $(M+H)^+ = 356$

1d) (R)-3-[(E)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acryloyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on

20 Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 31.98 g (90.0 mmol) [2-((R)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethylester in 400 mL THF 3.93 g (90.0 mmol) NaH (55% in Mineralöl) portionenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei RT und weitere 35 Minuten bei 35°C gerührt.

25 Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden 16.0 g (71.5 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd, gelöst in 50 mL THF, zugetropft und weitere 12 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, das Gemisch erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten Extrakte getrocknet und i. vac. eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

30

Ausbeute: 38.2 g (62% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 425/427$  (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.55 (Fliessmittel: Petrolether/EtOAc = 2/1)

1e) (*R*)-3-[3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on

Eine Mischung aus 23.7 g (55.8 mmol) (*R*)-3-[*(E*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acryloyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on, 400 mL MeOH und 5.0 g Raney-Nickel wurde 2 Stunden bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck in einem Parr-Autoklaven geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

10 Ausbeute: 22.5 g (95% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 427/429$  (Cl)

1f) (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-butansäure-*tert*.-butylester

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 22.5 g (52.71 mmol) (*R*)-3-[3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on in 105 mL THF 63.24 mL (63,24 mmol) einer Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid-Lösung (1 M in THF) zugetropft und das Gemisch bei -78°C 2 Stunden gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden bei -78°C tropfenweise 38.9 mL (263.5 mmol) Bromessigsäure-*tert*.-butylester zugegeben, diese weitere 24 Stunden bei -78°C gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach Zugabe von 200 mL einer ges. wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde zweimal mit je 300 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 15.6 g (55% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 541/543$  (Cl)

30 R<sub>f</sub> = 0.35 (Fliessmittel: Petrolether/EtOAc = 8/2)

1g) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-4-*tert*.-butylester

Zu einer Lösung von 2.51 g (57.6 mmol) Lithiumhydroxid-Hydrat in 150 mL Wasser

wurde 11.75 ml (115.1 mmol) 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben. Dieses Gemisch wurde anschließend zu einer eisgekühlten Lösung von 15.6 g (28.8 mmol) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-((R)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-butansäure-*tert.*-butylester in 600 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 2

5 Stunden unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurden zu der Reaktionsmischung 150 mL ges. wässrige Natriumsulfit-Lösung gegeben und mit wässriger Zitronensäure-Lösung angesäuert. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeengt. Man erhielt 15.6 g eines zähen gelben Öles.

Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org.

10 Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. vac. eingeengt. Man erhielt weitere 5.5 g eines gelben Öles.

Das Rohprodukt, das noch (R)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on enthielt, wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

15 Ausbeute: 21.1 g Rohprodukt

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 380/382 (Cl)

1g) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure-*tert.*-butylester

20 Eine Mischung aus 15.4 g (40.3 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-4-*tert.*-butylester, 7.4 g (40.3 mmol) (1-Methyl-4-piperidin-4-yl)-piperazin, 5.45 g (40.3 mmol) HOEt, 12.94 g (40.3 mmol) TBTU, 11.77 mL (85.0 mmol) Triethylamin und 400 mL THF wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde i. vac. eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen EtOAc und wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Aluminiumoxid chromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

30 Ausbeute: 11.0 g (50% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 547/549 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.35 (Alox; Fliessmittel: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 6/4)

1h) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-

piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure

Zu der Lösung von 7.0 g (12.8 mmol) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure-*tert.*-butylester in 375 mL

- 5 Acetonitril wurden 5.75 g (38.4 mmol) NaI, 3 mL Anisol und 4.92 mL (38.4 mmol) Trimethylsilylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 90 Minuten bei 40°C gerührt, mit weiteren 5.75 g (38.4 mmol) NaI und 4.92 mL (38.4 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt und weitere 2 Stunden bei 40°C gerührt. Die Mischung wurde i. vac. eingeengt und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

10

- 1i) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

- 15 Eine Mischung aus 6.3 g (12.8 mmol) (S)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure, 3.16 g (12.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]-diazepin-2-on, 4.66 g (14.5 mmol) TBTU, 1.96 g (14.5 mmol) HOEt, 9.45 mL (68 mmol) Triethylamin und 300 mL DMF wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der  
20 Rückstand zwischen EtOAc und ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch aufgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Ether verrieben und abgesaugt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs.

25

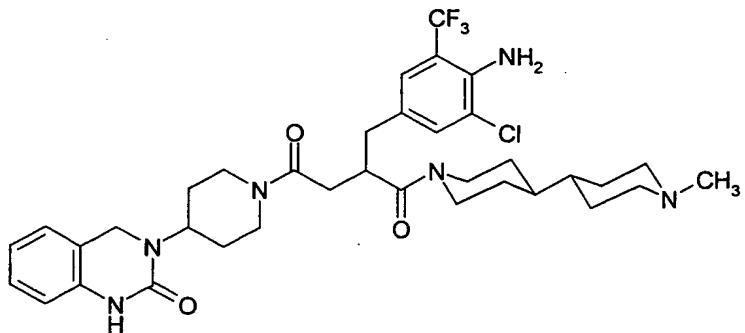
Ausbeute: 3.8 g (39% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 718/20 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.22 (Fliessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 70/30/3)

30 Beispiel 2

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



2a) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin

5 Zu einer Lösung von 1.00 g (4.43 mmol) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol in 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei RT 0.94 mL (13.00 mmol) SOCl<sub>2</sub> zugegeben und  
das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis  
gegossen und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erschöpfend extrahiert. Die vereinigten  
org. Phasen wurden mit eiskalter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
10 getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne  
weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.08 g (quantitative Ausbeute)

EI-MS: M<sup>+</sup> = 243/245/247 (Cl<sub>2</sub>)

15 R<sub>f</sub> = 0.81 (Fliessmittel: Petrolether/EtOAc = 2/1)

2b) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure-  
tert.-butylester

20 Zu einer Lösung von 1.20 g (4.43 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-tert.-  
butylester-4-ethylester in 50 mL abs. THF wurde unter Stickstoffatmosphäre und  
Eiskühlung portionsweise 193 mg (4.43 mmol) NaH (55% in Mineralöl) zugegeben und  
die Mischung 1 Stunde bei RT gerührt. 1.1 g (4.43 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-  
trifluormethyl-phenylamin, gelöst in 10 mL abs. THF, wurde zugetropft und das Gemisch  
25 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die  
wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet  
und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden  
Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 2.1 g (98% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 482/484$  (Cl)

$R_f$  = 0.48 (Fliessmittel: Petrolether/EtOAc = 4/1)

5

2c) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure

Zu einer Lösung von 30.0 g (62.25 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure-*tert.*-butylester in 200 mL  $CH_2Cl_2$  wurde unter

10 Eiskühlung 20 mL TFA zugegeben und die Mischung 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

15 Ausbeute: 23.6 g (89% der Ausbeute)

ESI-MS:  $(M-H)^+ = 424/426$  (Cl)

2d) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-diethylester

20 Zu einer Lösung von 8.00 g (19.0 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-buttersäure, 4.39 g (19.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on, 6.00 g (18.0 mmol) TBTU und 2.75 g (18.0 mmol) HOBT in 100 mL THF wurde 3.2 mL (23.0 mmol) Triethylamin zugetropft und die Mischung 16 Stunde bei  
25 RT gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 10.45 g (87% der Theorie)

30 2e) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure

Zu einer Lösung von 10.00 g (15.65 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-

diethylester in 600 mL EtOH wurde 3.13 g (78.25 mmol) NaOH, gelöst in 300 mL Wasser, zugegeben und das Gemisch 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, das Reaktionsgemisch mit konz. wässriger HCl auf pH 1 angesäuert und 1 Stunde bei RT. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 8.01 g (95% der Theorie)

2f) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion  
10

Zu einer Lösung von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure, 0.28 g (1.50 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl, 0.49 g (1.50 mmol) TBTU und 0.23 g (1.50 mmol)  
15 HOBT in 100 mL THF wurde 2.0 mL Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac.  
20 eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 94/5/1 → 70/25/5) gereinigt.

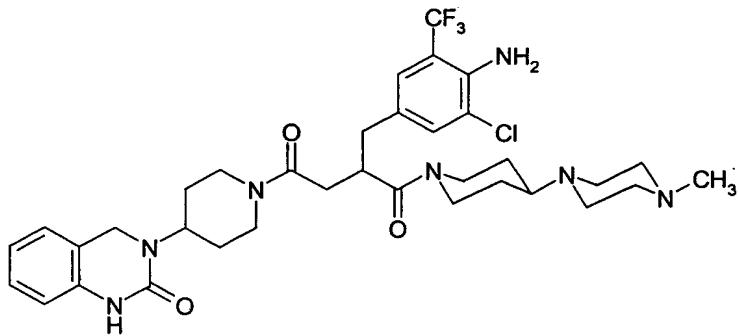
Ausbeute: 253 mg (24% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 703/705 (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.66 (Fliessmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> =  
25 70/15/15/2)

### Beispiel 3

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion  
30



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f) ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure und 0.30 g (1.50 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin erhalten.

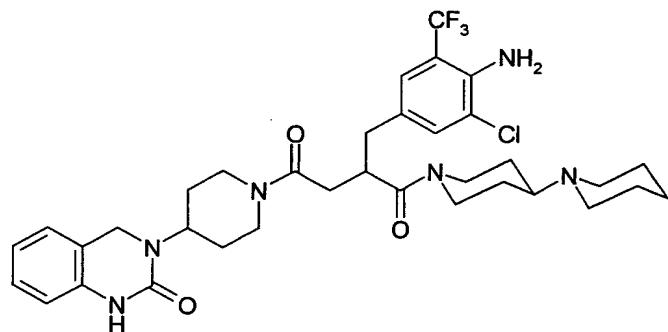
Ausbeute: 600 mg (57% der Theorie)

EI-MS:  $M^+ = 703/705$  (Cl)

$R_f = 0.56$  (Fliessmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}/\text{MeOH}/\text{konz. wässriges NH}_3 = 70/15/15/2$ )

#### Beispiel 4

15 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



20 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f) ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure und 0.27 g (1.50 mmol) [1,4']Bipiperidinyl erhalten.

Ausbeute: 240 mg (24% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 689/691$  (Cl)

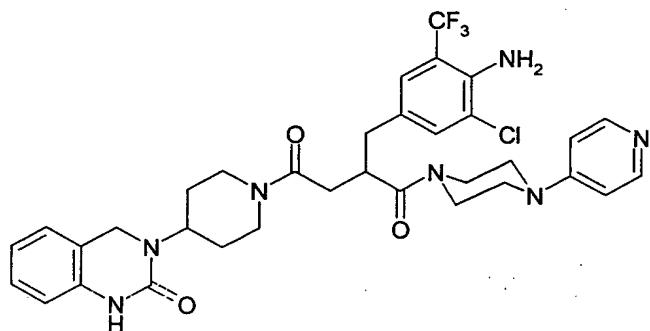
$R_f = 0.59$  (Fliessmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}/\text{MeOH}/\text{konz. wässriges NH}_3 = 70/15/15/2$ )

5

Beispiel 5

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion

10



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f) ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure und 0.24 g (1.48 mmol) 1-Pyridin-4-yl-piperazin erhalten.

Ausbeute: 500 mg (50% der Theorie)

EI-MS:  $M^+ = 683/685$  (Cl)

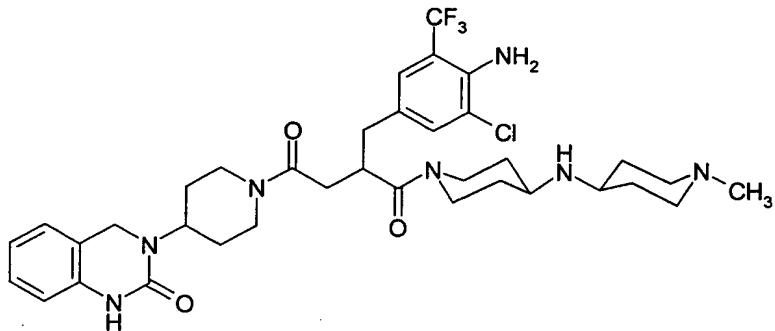
$R_f = 0.35$  (Fliessmittel: MeOH)

20

Beispiel 6

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

25



6a) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin

5 Eine Lösung von 15.0 g (78.8 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-ylamin und 10 mL (78.8 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 300 mL THF wurde mit HOAc auf pH 5 angesäuert  
und 1 Stunde bei RT gerührt. 19.0 g (90.0 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid wurde  
zugegeben und das Gemisch 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde i. vac.  
eingeengt, der Rückstand in MeOH gelöst und durch Zugabe von HCl in MeOH  
10 ausgefällt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit MeOH gewaschen und i.  
vac. getrocknet.

Ausbeute: 21.8 g (70% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.30 (Fliessmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> =  
15 70/15/15/2)

6b) (1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl-amin-trihydrochlorid

Zu einer Suspension von 5g 10% Pd/C in 80 mL Wasser wurde eine Lösung von 10.0 g  
20 (25.3 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin in 120 mL MeOH  
zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 50 °C und 3 bar hydriert. Das  
Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde  
mit EtOH versetzt, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit EtOH und Ether gewaschen  
und i. vac. getrocknet.

25

Ausbeute: 7.75 g (quantitative Ausbeute)

6c) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-

piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f) ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure und 0.24 g (1.48 mmol) (1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl-amin-trihydrochlorid erhalten.

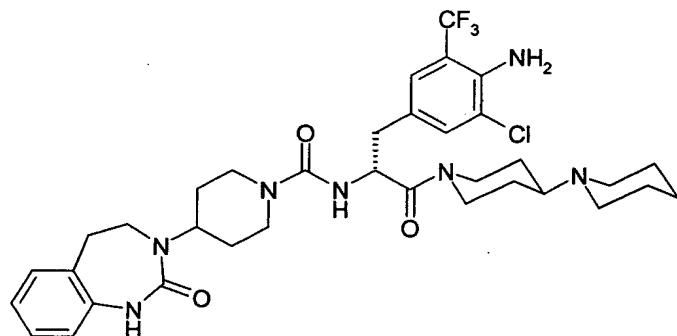
Ausbeute: 300 mg (25% der Theorie)

10 EI-MS:  $M^+ = 717/719$  (Cl)

$R_f = 0.20$  (Fliessmittel: MeOH)

Beispiel 7

15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid



20 7a) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionamid

Die Alkylierung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift von A. G. Myers et al. (*J. Org. Chem.* 1999, 64, 3322-3327.) ausgehend von 31.72 g (132 mmol) 2-Amino-*N*-(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-acetamid-monohydrat und 33.8 g (138 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin durchgeführt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}/\text{MeOH}$ /konz. wässriges  $\text{NH}_3 = 70/15/15/2$ ) gereinigt.

Ausbeute: 10.0 g (18% der Theorie)  
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 430/432$  (Cl)  
R<sub>f</sub> = 0.48 (Fliessmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> =  
5 70/15/15/2)

7b) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Die Hydrolyse wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift von A. G. Myers et al. (J.  
10 Org. Chem. 1999, 64, 3322-3327.) ausgehend von 10.0 g (23.0 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-N-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-N-methyl-propionamid durchgeführt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Syntheseschritt eingesetzt.

15 7c) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-*tert*.-butoxycarbonylamino-  
propionsäure

Zu einer Lösung von 6.5 g (23.0 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure in 140 mL THF wurde eine Lösung von 3.71 g (35.0 mmol)  
20 NaHCO<sub>3</sub> in 100 mL Wasser zugegeben. 15.28 g (70.0 mmol) Boc-Anhydrid wurde zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. THF wurde i. vac. abgedampft, die wässrige Phase mit EtOAc gewaschen und mit 10% wässriger Zitronensäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeengt. Das  
25 Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 2.00 g (15% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^- = 381/383$  (Cl)

30 7d) [(*R*)-1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-carbaminsäure-*tert*.-butylester

Zu einer Lösung von 2.00 g (5.22 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-

phenyl)-2-*tert.*-butoxycarbonylamino-propionsäure, 0.99 g (5.30 mmol)

[1,4']Bipiperidinyl, 1.77 g (5.50 mmol) TBTU und 0.74 g (5.50 mmol) HOBT in 150 mL THF wurde 1.53 mL (11.00 mmol) Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Aluminiumoxid (neutral, Aktivität III), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 99/1) gereinigt.

↓↓↓

10 Ausbeute: 500 mg (18% der Theorie)

7e) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-propan-1-on-dihydrochlorid

15 Zu einer Lösung von 500 mg (0.75 mmol) [(*R*)-1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-carbaminsäure-*tert.*-butylester in 50 mL EtOH wurde bei RT 5 mL HCl (12 M in EtOH) zugegeben und das Gemisch 3 Stunden gerührt und anschließend i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

20

Ausbeute: 380 mg (quantitative Ausbeute)

7f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid

25

Zu einer Lösung von 380 mg (0.75 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-phenyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-propan-1-on-dihydrochlorid in 50 mL DMF und 0.56 mL (4.00 mmol) Triethylamin wurde bei 0 °C 180 mg (1.10 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei 0°C gerührt. 242 mg (0.99 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden bei 100 °C gerührt. DMF wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan/ MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 70/15/15/2) gefolgt von HPLC (Kieselgel RP18, Gradient Acetonitril/-

Wasser 10/90 → 90/10) gereinigt.

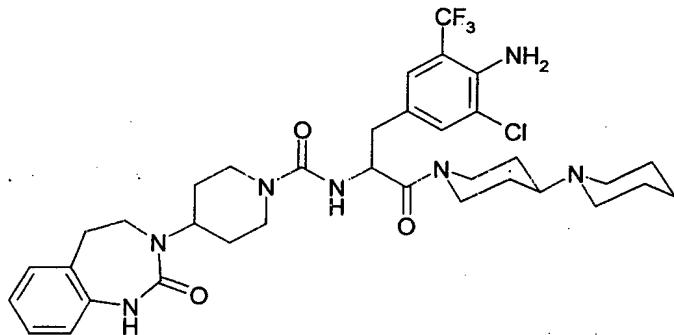
Ausbeute: 140 mg (20% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 704/706$  (Cl)

5 R<sub>f</sub> = 0.58 (Fliessmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 70/15/15/2)

### Beispiel 8

- 10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid
- 



- 15 8a) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-diethylester

Zu einer frisch zubereiteten Lösung von 2.55 g (0.11 mol) Natrium in 200 mL abs. EtOH wurde unter Stickstoffatmosphäre 24.11 g (0.11 mol) 2-Acetylamino-malonsäure-diethylester zugegeben und das Gemisch 15 Minuten bei RT gerührt. Eine Lösung von 27.00 g (0.11 mol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin (Beispiel 2a) in 100 mL 1,4-Dioxan wurde schnell zugetropft und das Gemisch 4 Stunden bei RT gerührt. 500 mL Wasser wurden zugegeben und das Gemisch weitere 16 Stunden gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 40.0 g (84% der Theorie)

R<sub>f</sub> = 0.14 (Fliessmittel: Petrolether/EtOAc = 2/1)

8b) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 40.0 g (94.16 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-diethylester in 110 mL AcOH und 150 mL Wasser wurde 50 mL konz. wässrige HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden auf 140 °C erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde i. vac. eingeengt, mit 100 mL EtOH versetzt und 15 Minuten bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und i. vac. getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 16 g (53% der Theorie)

ESI-MS:  $(M-H)^{-} = 281/283$  (Cl)

15

8c) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethylester

16 g (50.14 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid wurden in 350 mL HCl (12 M in EtOH) gelöst und 5 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. auf 100 mL eingeengt und mit 200 mL Ether versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.2 g (70% der Theorie)

25 ESI-MS:  $(M+H)^{+} = 311/313$  (Cl)

8d) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure-ethylester

30 Zu einer Suspension von 8.00 g (23.04 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethylester und 16.0 mL (115.00 mmol) Triethylamin in 100 mL DMF wurde bei 0 °C 4.15 g (23.04 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch wurde 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von 5.64 g (23.00 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 200 mL DMF wurde zugegeben und

das Gemisch 2 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 1.5 L Wasser verdünnt und weitere 10 Minuten gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

5 Ausbeute: 13.0 g (97% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 582/584$  (Cl)

8e) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

10 Zu einer Lösung von 13.00 g (22.34 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure-ethylester in 100 mL EtOH wurden 45 mL wässrige NaOH (1 M) zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, 45 mL wässrige HCl (1M) zugegeben und 15 Minuten gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. bei 75 °C getrocknet.

Ausbeute: 10.5 g (85% der Theorie)

20 ESI-MS:  $(M-H)^- = 552/554$  (Cl)

8f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid

25 Zu einer Lösung von 1.00 g (1.81 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure, 0.34 g (1.81 mmol) [1,4']Bipiperidinyl und 0.64 g (2.00 mmol) TBTU in 150 mL THF wurde 0.69 mL (5.00 mmol) Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 75/25/2.5) gereinigt.

Ausbeute: 350 mg (28% der Theorie)

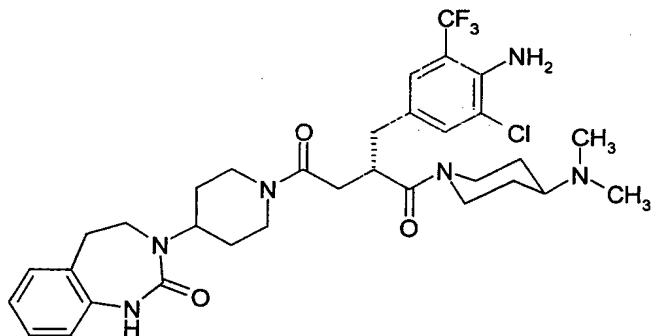
ESI-MS:  $(M+H)^+ = 704/706$  (Cl)

R<sub>f</sub> = 0.58 (Fliessmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Cyclohexan/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 5 70/15/15/2)

Analog den voranstehend beschriebenen Verfahren können die folgenden Beispiele hergestellt werden:

10 Beispiel 9

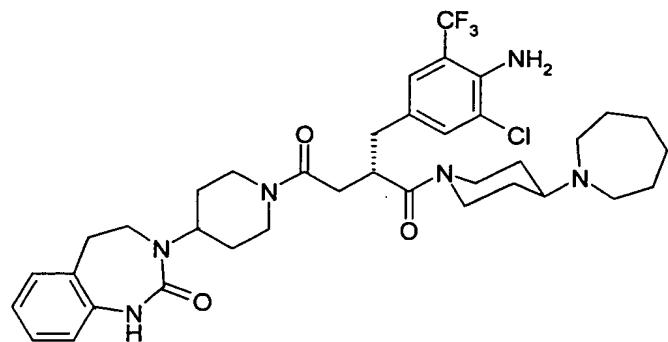
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



15

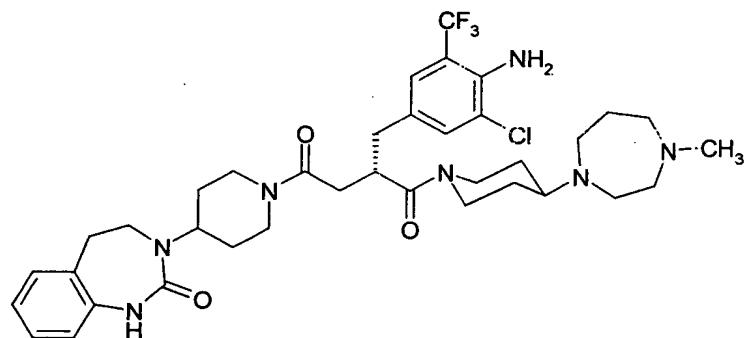
Beispiel 10

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion



Beispiel 11

- 5 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

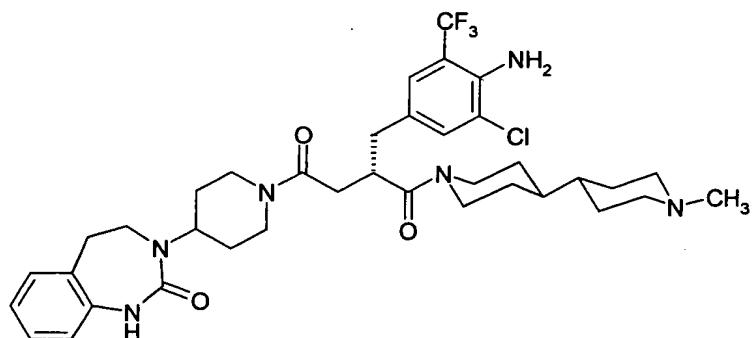


10

Beispiel 12

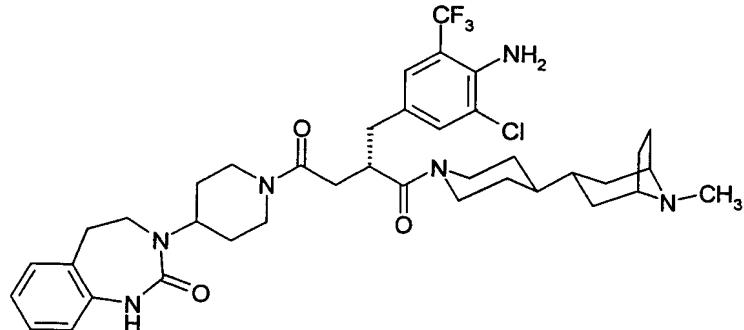
- (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

15



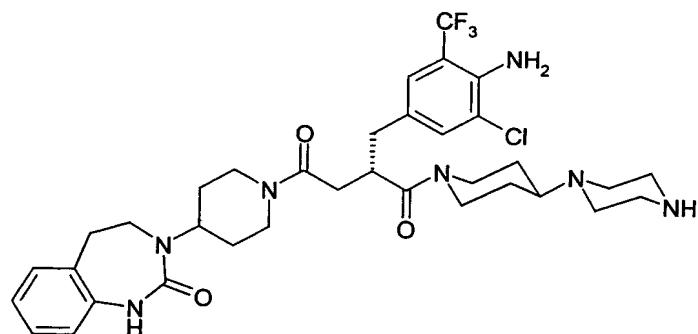
### Beispiel 13

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



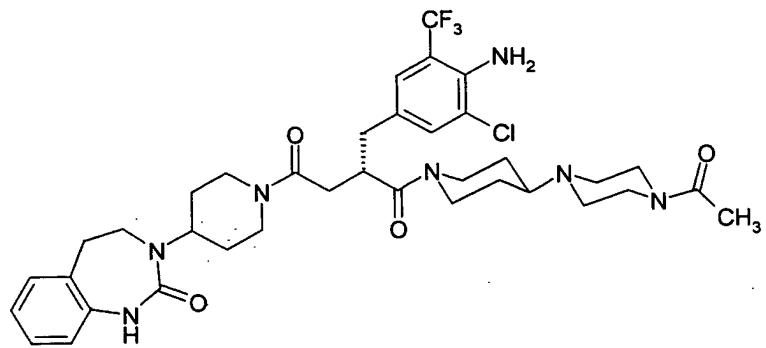
### Beispiel 14

10 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion



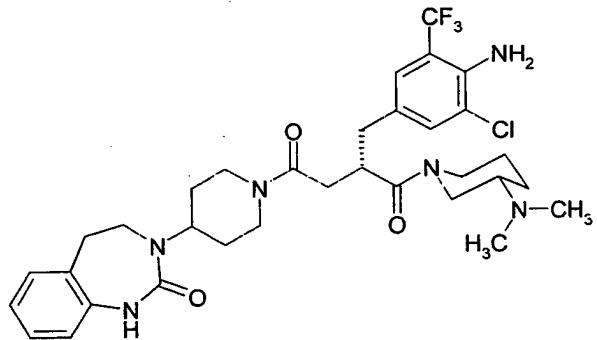
## 15 Beispiel 15

(S)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



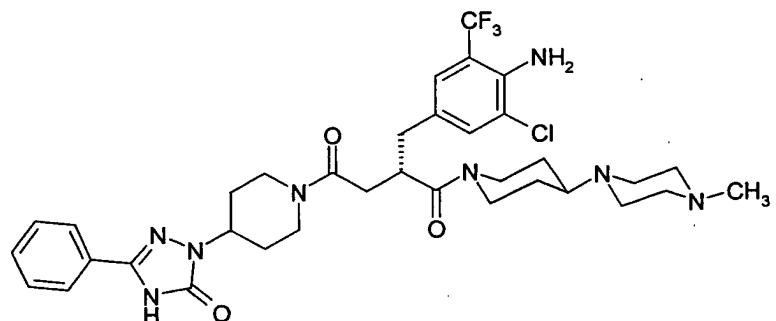
Beispiel 16

5 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



10 Beispiel 17

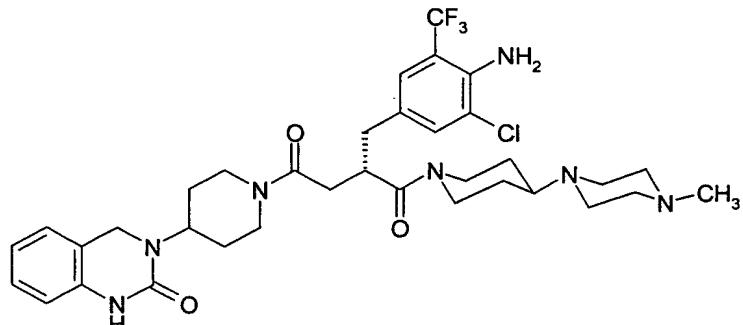
10 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



15

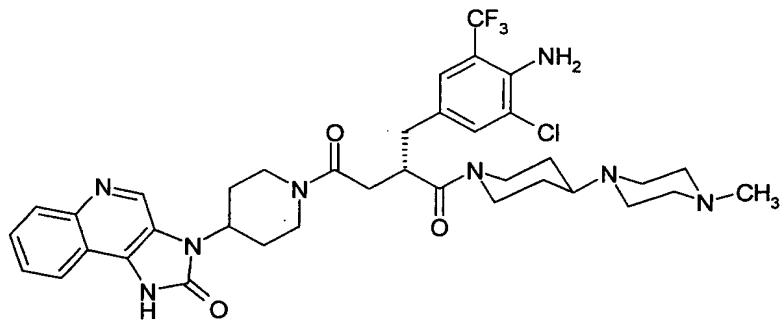
Beispiel 18

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 19

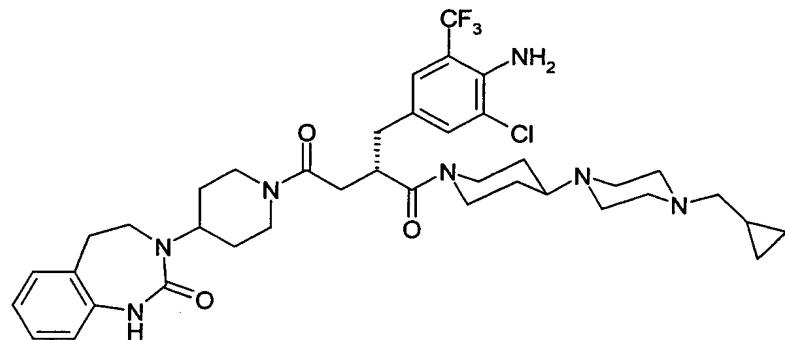
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 20

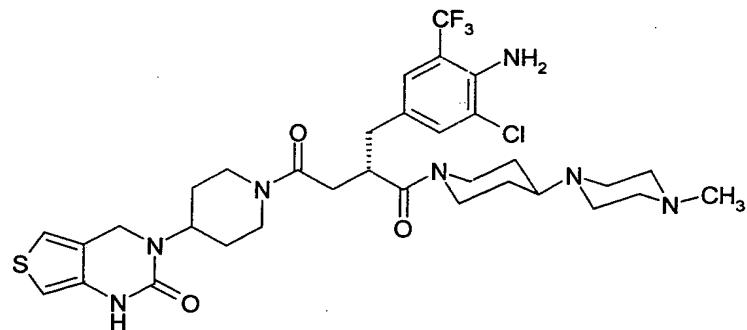
15

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 21

5 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

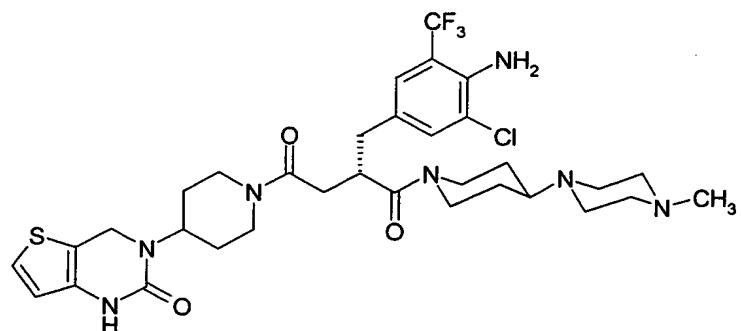


10

Beispiel 22

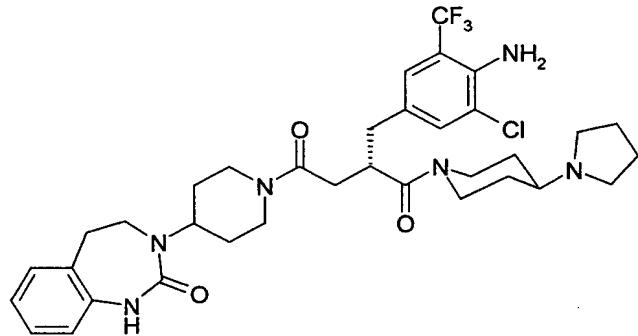
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

15



Beispiel 23

5 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-  
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion

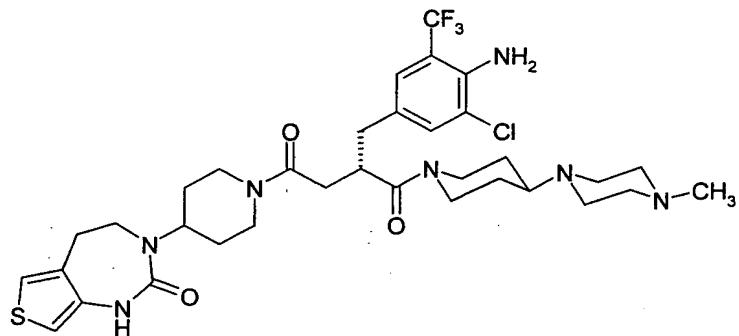


Beispiel 24

10

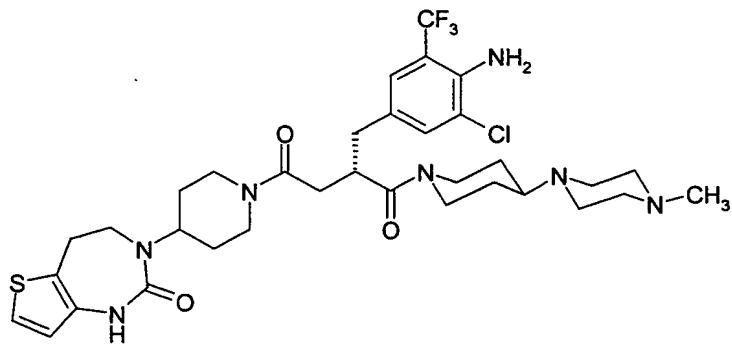
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

15



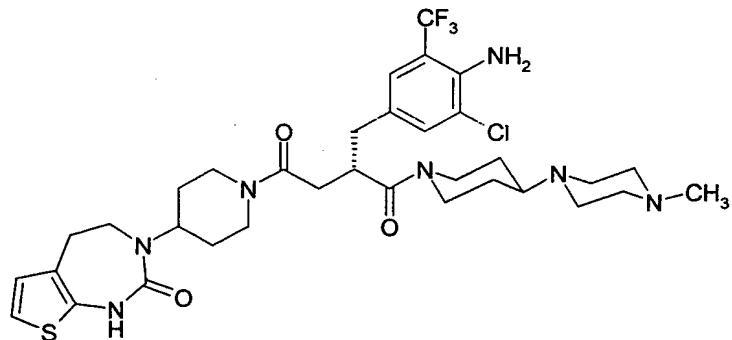
Beispiel 25

20 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 26

- 5 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



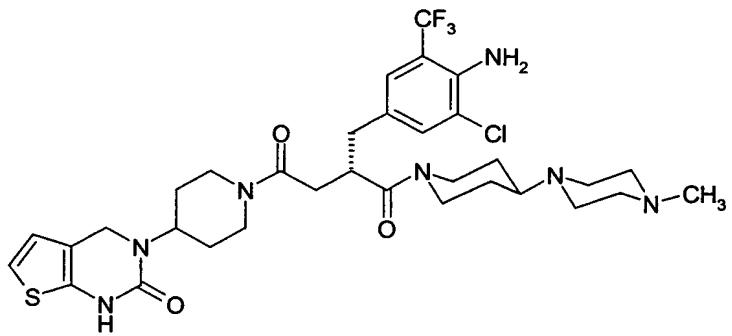
10

Beispiel 27



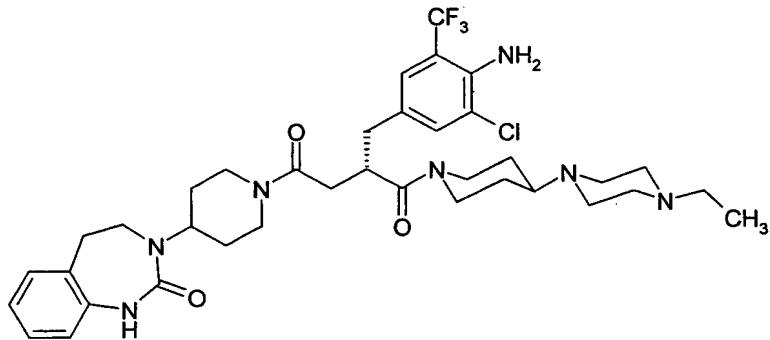
- (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

15



Beispiel 28

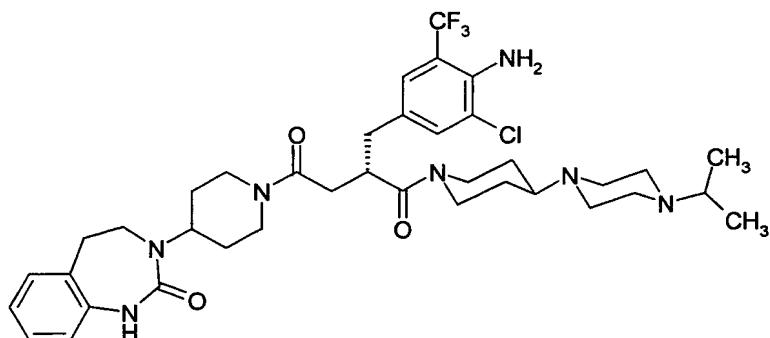
5 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 29

10

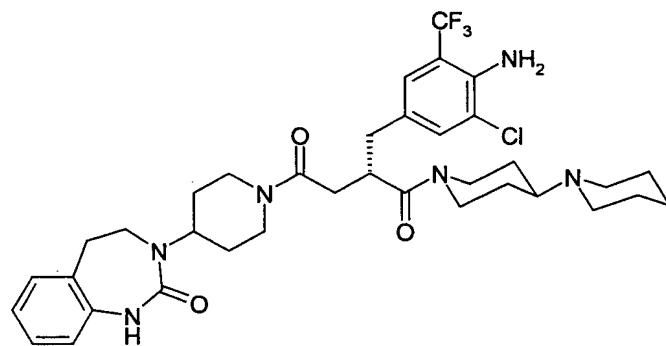
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



15

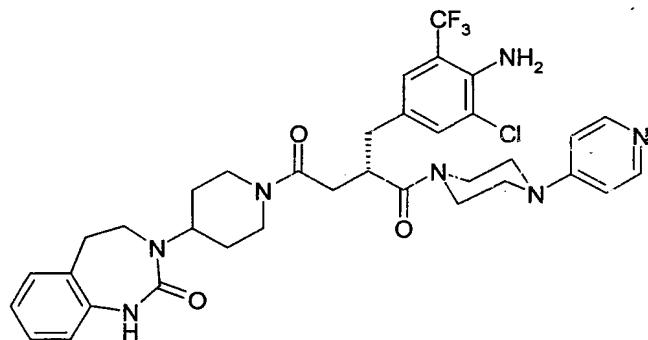
Beispiel 30

20 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1',4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 31

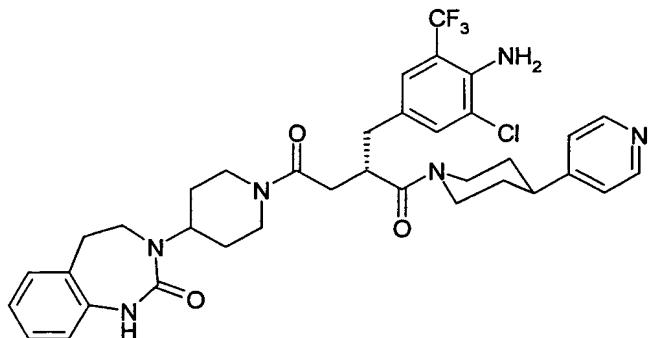
- 5 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion



10 Beispiel 32

- 6 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion

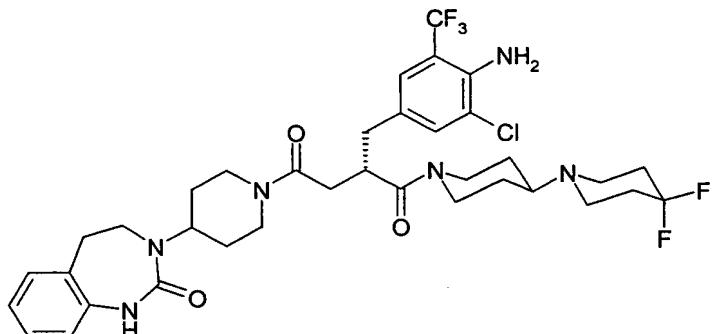
15



Beispiel 33

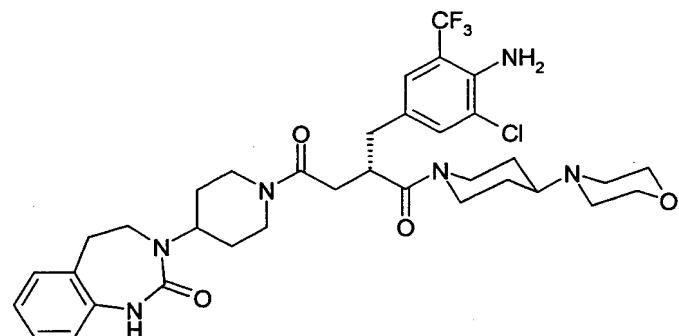
(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

5



Beispiel 34

10 (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



- 15 Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

Beispiel I

20

Kapseln zur Pulverinhaltung mit 1 mg Wirkstoff

**Zusammensetzung:**

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
5 Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

**Herstellungsverfahren:**

- Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der  
10 gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird  
in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

**Beispiel II**

- 15 Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff
- 

**Zusammensetzung:**

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
20 Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 µl

**Herstellungsverfahren:**

- 25 Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

**Beispiel III**

- 30 Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff
- 

**Zusammensetzung:**

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
-----------	-------

Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

5 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

10 Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

---

 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
15 Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen  
20 suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

 Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

---

25 Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
30 Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes

Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

- 5 Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml
- 

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
10 Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

- 15 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

20

- Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml
- 

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
25 Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
30 Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydro-

genphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

5 Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

10	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
	Human-Serum-Albumin	20 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

15 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

20 Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

25 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

30

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
--------------	-------

Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

5

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässerigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

10

Beispiel X

 Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

---

15 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

20

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

25

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

---

30 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

5 Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

---

Zusammensetzung:

10	Wirksubstanz	10 mg
	Mannitol	50 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

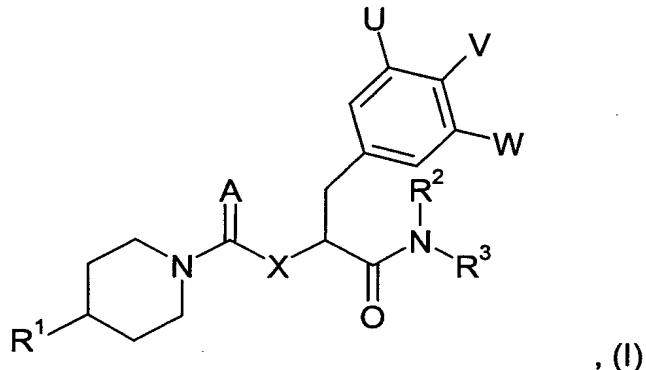
15 Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

## Patentansprüche

### 1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel

5



in der

10 A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

15

U eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe,

20

W ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Difluor- oder Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-,  
25 Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiazia- oder S,S-Dioxido-thiadiazia-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

5 an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-,  
10 Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-,  
15 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder N-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring  
20 kondensiert sein können,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-,  
25 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder

trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

$R^2$  das Wasserstoffatom,

- 5 eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-,  
10 Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder  
4-( $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-7</sub>-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

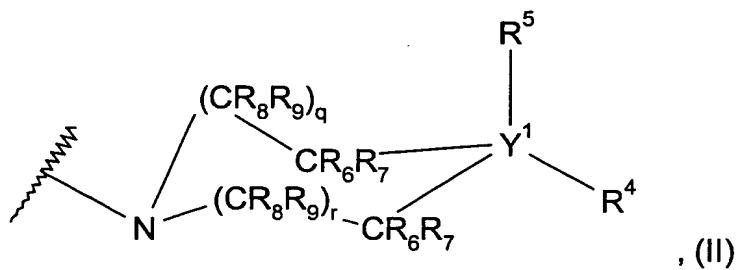
6 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

- 15 wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-,  
20 Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 25 (b) R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

- 30 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

5       $Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

6      q und r, wenn  $Y^1$  das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

10     q und r, wenn  $Y^1$  das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

11      $R^4$  das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Alkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Dialkylamino-C<sub>2-7</sub>-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylamino-carbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonyl-aminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, oder Carboxyalkylgruppe,

12     oder auch, wenn  $Y^1$  nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

13     20    eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

5 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

10 in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

15 die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C<sub>1-7</sub>-Alkylgruppe, einfach durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

25 wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

30 die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Carboxy)-alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubsti-

tuiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

5

einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

10

eine Alkoxy carbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

15

oder, wenn Y<sup>1</sup> kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

20

R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> und Y<sup>1</sup> einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

25

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R<sup>4</sup> gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

25

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder auch, wenn Y<sup>1</sup> kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

30 wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können und

- 5 alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate,  
10 deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

15 R<sup>1</sup> einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

20 eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

25 an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

30 eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1H-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die

benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst  
zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-,  
Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkyl-  
amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-  
gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten  
gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten  
Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7

Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die  
vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch  
Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder  
trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und  
deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus  
bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft  
sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten und

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein  
können,

und wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten  
ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit

einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der  
A, U, V, W, X, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-

1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

5

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.



5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

15

A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder

20 eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,



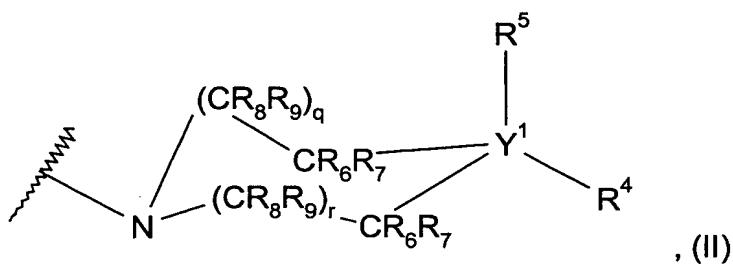
25 wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

30

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

- 5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



10 in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

15 q und r die Zahlen 1 oder 2,

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

20 eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

25 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

30 in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylenegruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

5 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

10 wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

15 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20 25 bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

## 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

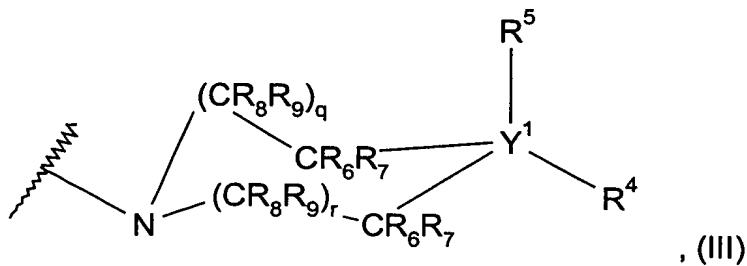
A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

30 R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der  
5 allgemeinen Formel



in der

10

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das  
Stickstoffatom,

q und r die Zahl 1,

15

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

20

eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-,  
1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopro-  
pylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-pipera-  
zin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-  
25 1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies  
Elektronenpaar,

30 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils ein Wasserstoffatom und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

- wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste  
5 vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

15

• A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

- 20 U eine unverzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

- 25 W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sup>1</sup> einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

- wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft  
30 sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein

können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R<sup>1</sup> enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder

eine Phenylimethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

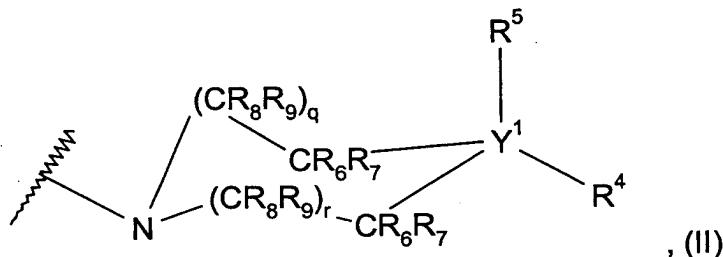
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe mit einer in R<sup>2</sup> vorhandenen Alkylgruppe oder einem in

R<sup>2</sup> vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der  
5 allgemeinen Formel



in der

10

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>5</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

15

R<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

20

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

25

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

30

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

5

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder,

wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

10 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

15

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch 20 Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom,

30 X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein können,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

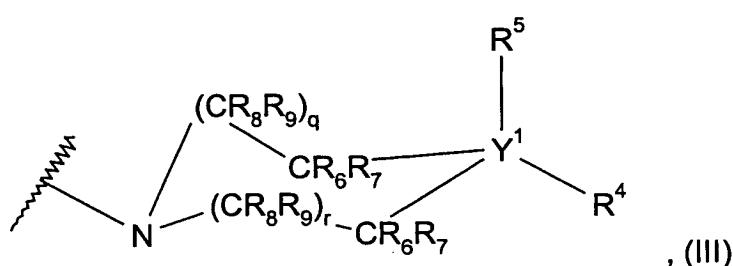
- 5 R<sup>1</sup> eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

- 15 wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

- 20 R<sup>2</sup> eine Phenylmethylgruppe oder eine C<sub>2-7</sub>-Alkylgruppe, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

- 25 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

$Y^1$  das Kohlenstoffatom oder, wenn  $R^5$  ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

5

$q$  und  $r$  die Zahl 1,

$R^4$  das Wasserstoffatom,

10 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

15 eine Dimethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

20  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

$R^6$  und  $R^7$  jeweils ein Wasserstoffatom und

25  $R^8$  und  $R^9$  jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

9. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

- (1) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 5
- (2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 10 (3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 15 (4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 20 (5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (6) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 25 (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- 30 (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- (9) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (10) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- 5
- (11) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 10 (12) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 15 (13) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 20 (14) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- 25 (15) (S)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluoromethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (16) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 30 (17) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (18) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-

piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- 5 (19) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-  
butan-1,4-dion,
- 10 (20) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-  
piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-  
3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 15 (21) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-  
1-yl]-butan-1,4-dion,
- (22) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-  
1-yl]-butan-1,4-dion,
- 20 (23) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-  
1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-  
1,4-dion,
- 25 (24) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-  
piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 30 (25) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-  
piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (26) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-  
piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(27) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

5

(28) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

10 (29) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

15 (30) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

20 (31) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

20

(32) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion,

25 (33) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

30 (34) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

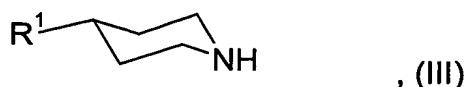
10. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
  
11. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 5 1 bis 9 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 10 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
  
12. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von 10 Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.
  
13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetesmellitus (NIDDM).  
15
  
14. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Chlostritumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten 20 Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder 25 Sepsis, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.
  
- 30 15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass

- (a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die NH-  
5 Gruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass  
diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel

10



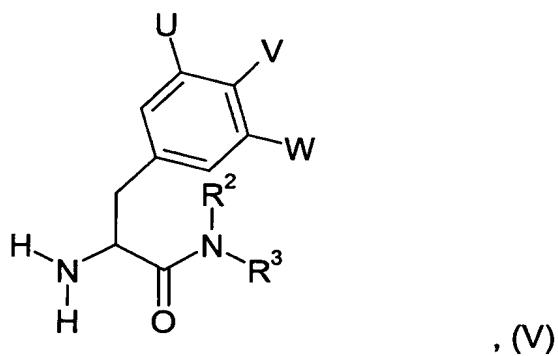
in der R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel

15



in der A wie in Anspruch 1 definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe bedeutet,

und mit primären Aminen der allgemeinen Formel

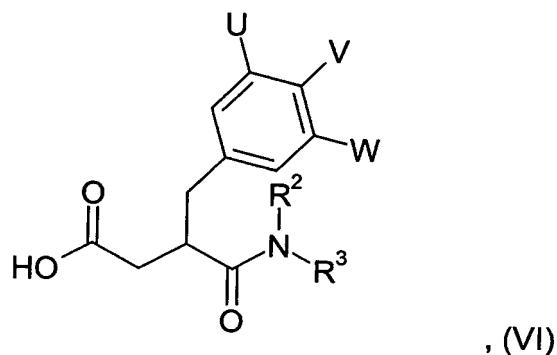


- in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre 25 aliphatische Aminofunktion enthalten, oder

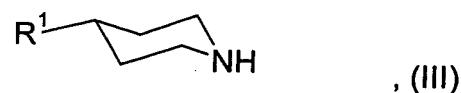
(b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

5

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



10 in der U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

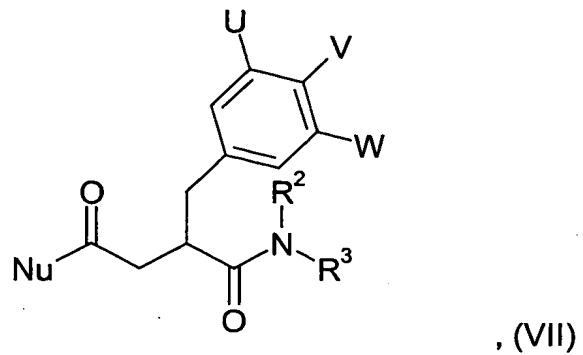


15 in der R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

20

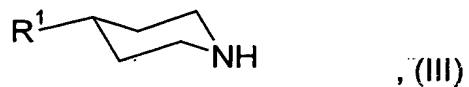
Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der U, V, W, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine

5 Austrittsgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



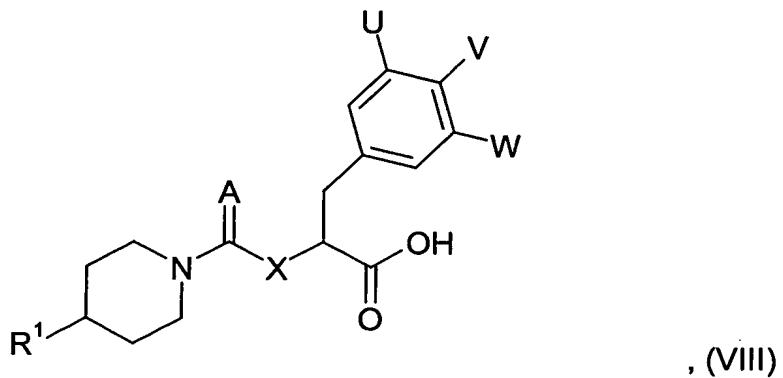
10

in der R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind:

15

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

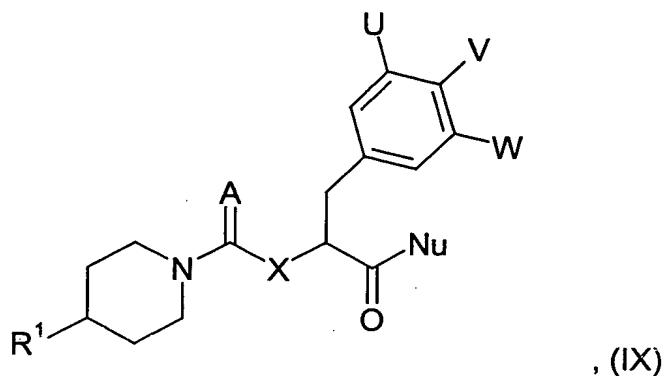


20 in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe,

dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, oder

- (e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> wie in  
5 Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres  
Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

- mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, in dem R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1  
15 sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine  
weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwandelter  
Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

- gegebenenfalls verwandte Präcursorfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung  
abgewandelt werden und/oder

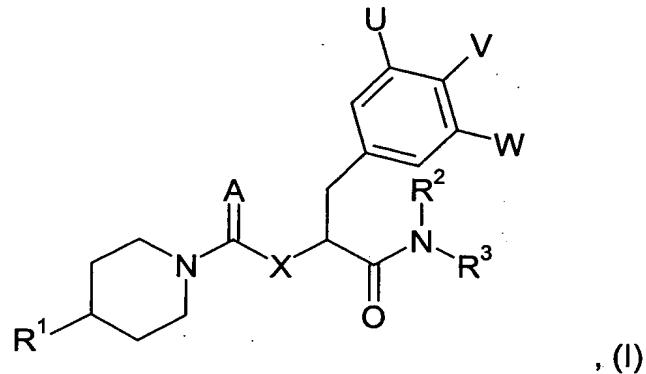
- gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre  
25 Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für  
die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt

wird.

### Zusamm nfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen  
5 Formel:



in der A, U, V, W, X und R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind,

10 deren Tautornere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren  
Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren  
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer  
15 Herstellung.